

## 明 細 書

## 角結膜障害の治療剤

## 技術分野

本発明は、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ペンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンまたはその塩を有効成分とする角結膜障害の治療剤に関する。

## 背景技術

角膜は、直径約1cm、厚さ約1mmの透明な無血管の組織であり、また、結膜は、角膜縁より後方の眼球表面と眼瞼の裏面をおおっている粘膜であるが、角膜や結膜は、視機能に重要な影響を及ぼすことが知られている。角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、ドライアイ等の種々の疾患により引き起こされる角結膜障害は、何らかの理由で修復が遅延したり、あるいは修復が行われずに遷延化すれば、角膜と結膜は連なった組織であるため、上皮の正常な構築に悪影響を与え、さらには、実質や内皮の構造や機能まで害されることがある。近年、細胞生物学の発展に伴い、細胞の分裂・移動・接着・伸展・分化等に関与する因子が解明されており、角膜障害の修復には、これらの因子が重要な役割を担っていることが報告されている（臨眼，46，738-743（1992）、眼科手術，5，719-727（1992））。

一方、特許第2976885号公報には、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ペンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンは、糖尿病、高血糖症などのインスリン抵抗性に起因する疾病や骨関節炎、リウマチ性関節炎などの炎症性疾患の治療薬として有効であることが開示され、また、特開2001-39976号公報および特開2002-220336号公報には、上記化合物の塩酸塩の溶解性が、そのフリー体（塩を形成していない化合物）よりも顕著に改善される結果、優れた経口吸収性を発揮することが開示されている。

しかしながら、上記化合物の角結膜障害などの眼疾患に対する薬理作用を検討

する報告はない。

### 発明の開示

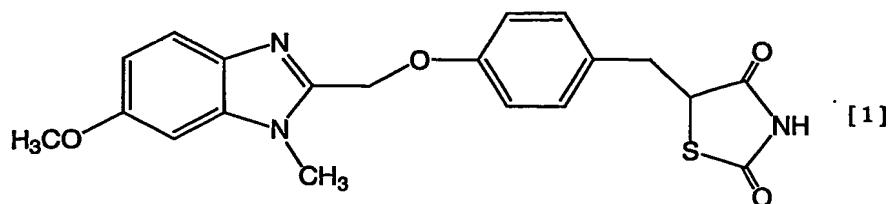
5 5-〔4-（6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ）ベンジル〕チアゾリジン-2，4-ジオンおよびその塩の新たな医薬用途を探索することは非常に興味ある課題である。

本発明者等は、上記化合物の新たな医薬用途を探索すべく鋭意研究を行ったところ、角膜障害の治癒効力試験において、上記化合物が角膜障害に対して優れた改善効果を発揮することを見出し、本発明に至った。

10 すなわち、本発明は、5-〔4-（6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ）ベンジル〕チアゾリジン-2，4-ジオンまたはその塩を有効成分とするドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などの角結膜障害の治療剤である。

15 本発明の5-〔4-（6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ）ベンジル〕チアゾリジン-2，4-ジオン（以下「本化合物」という）は、下記化学構造式〔1〕で示される縮合複素環化合物であり、また、その塩は、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。好ましい塩は塩酸塩である。また、本化合物の第四級アンモニウム塩も本発明における塩に包含される。さらに、本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。なお、本化合物は水和物および溶媒和物の形態をとって

25 いてもよい。



本発明において、角結膜障害とは、種々の要因により角膜や結膜が損傷を受けた状態にあるものをいい、例えばドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜炎、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などが挙げられる。

本発明の角結膜障害治療剤は、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、点眼剤、眼軟膏、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、特に点眼剤が好ましい。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば、点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤等を必要に応じて用い、調製することができる。pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。

眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を用い、調製することができる。また、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加え、調製することができる。

本発明は、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンまたはその塩

を角結膜障害の治療を必要とする患者に治療に有効な量投与することを含む角結膜障害の治療方法にも関する。

投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、点眼剤であれば0.0001～1% (w/v)、好ましくは0.001～1% (w/v) のものを1日1～数回点眼すればよい。また、経口剤であれば通常1日当たり0.1～5000mg、好ましくは1～10000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

後述するように、角膜障害の治療効力試験を実施したところ、本化合物は、ドライアイモデルにおいて優れた治療促進効果を発揮するので、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などの角結膜障害の治療剤として有用である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、製剤例および薬理試験の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### [製剤例]

5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン(本化合物)を用いた代表的な製剤例を以下に示す。

#### 20 製剤例 1

100ml中

本化合物	10mg
塩化ナトリウム	900mg
滅菌精製水	適量

25

本化合物の添加量を変えることにより、濃度0.001% (w/v)、0.01% (w/v)、0.03% (w/v)、0.1% (w/v)、0.3% (w/v)

v)、1.0% (w/v)、3.0% (w/v) の点眼剤を調製できる。

## 製剤例 2

100 ml 中

5	本化合物	100 mg
	塩化ナトリウム	800 mg
	リン酸水素二ナトリウム	100 mg
	リン酸二水素ナトリウム	適量
	滅菌精製水	適量

10

本化合物の添加量を変えることにより、濃度0.1% (w/v)、0.3% (w/v)、0.5% (w/v)、1.5% (w/v)、3% (w/v) の点眼剤を調製できる。

## 15 製剤例 3

100 g 中

本化合物	0.3 g
流動パラフィン	10.0 g
白色ワセリン	適量

20

本化合物の添加量を変えることにより、濃度1% (w/w)、3% (w/w) の眼軟膏を調製できる。

## [薬理試験]

## 25 角膜障害の治癒効力試験

雄性SDラットを用い、Fujiharaらの方法 (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 42 (1):96-100 (2001)) に準じ、ドライアイモデルを作製した。ドライアイモデル作成後、宮田らの方法 (眼科臨床医報 48(2):183-188 (1994)) に準じ、角膜障害の

治癒率を判定した。

(試験方法)

雄性SDラットにネンブタールを35mg/kgの割合で腹腔内投与して全身麻酔を施した。ついで眼窩外涙腺を摘出し、2ヶ月かけて角膜障害を誘発させた。

- 5 つぎに、本化合物の0.01%生理食塩水溶解液を片方の目に、生理食塩水(コントロール)を他方の目にそれぞれ1日6回、7日間点眼した。

点眼開始7日後、角膜の障害部分をフルオレセインにて染色した。角膜の上部、中間部および下部のそれぞれについて、フルオレセインによる染色の程度を下記の基準に従ってスコア判定し、上記各部のスコアの合計の平均値から角膜障害の

- 10 改善率を算出した。

正常眼についても上記と同様にして試験を行い上記各部のスコアの合計の平均値を求めた。

(判定基準)

0 : 染色されていない

- 15 1 : 染色が疎であり、各点状の染色部分は離れている

2 : 染色が中程度であり、点状の染色部分の一部が隣接している

3 : 染色が密であり、各点状の染色部分は隣接している

(結果)

- 20 生理食塩水点眼群(コントロール)における、上記各部のスコアの合計の平均値を基準(改善率:0%)にして下記計算式により算出した、本化合物の0.01%点眼群の改善率を表1に示す。なお、スコアの平均値は各8例の平均である。

$$\text{改善率}(\%) = \{ (\text{コントロール}) - (\text{本化合物}) \} / \text{障害度} \times 100$$

$$\text{障害度} = \{ (\text{コントロール}) - (\text{正常眼}) \}$$

表 1

群	スコア合計平均値	改善率 (%)
正常眼	2.9	
コントロール	6.1	0
本化合物	4.4	53

## (考察)

- 5 上記のラットを用いた薬理試験の結果から明らかなように、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ペンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンは、角膜障害を顕著に改善する。

産業上の利用可能性

- 10 5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ペンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンおよびその塩は、ドライアイモデルにおいて優れた治癒促進効果を発揮するので、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎、糸状角膜炎などの角結膜障害に対して優れた改善効果を発揮する

15

。

## 請求の範囲

1. 5-〔4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル〕チアゾリジン-2, 4-ジオンまたはその塩を有効成分とする角結膜障害の治療剤。
- 5 2. 角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項1記載の治療剤。
3. 点眼剤または眼軟膏の剤型にある請求項1記載の治療剤。
4. 5-〔4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル〕チアゾリジン-2, 4-ジオンまたはその塩を  
10 治療に有効な量患者に投与することを含む角結膜障害の治療方法。
5. 角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項4記載の治療方法。
- 15 6. 投与が点眼または眼軟膏投与である請求項4記載の治療方法。
7. 角結膜障害の治療剤の製造のための5-〔4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)ベンジル〕チアゾリジン-2, 4-ジオンまたはその塩の使用。
8. 角結膜障害が、ドライアイ、角膜潰瘍、角膜炎、結膜炎、点状表層角  
20 膜症、角膜上皮欠損、結膜上皮欠損、乾性角結膜炎、上輪部角結膜炎または糸状角膜炎である請求項7記載の使用。
9. 治療剤が点眼剤または眼軟膏の剤型にある請求項7記載の使用。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016063

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/427, A61P27/02, 24/04//C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIPTECHABS (STN), CAPLUS (STN),  
REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-295970 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 November, 1997 (18.11.97), Claims; examples; test examples; Par. Nos. [0001], [0369] & EP 745600 A1 & CZ 9601567 A3 & NO 9602239 A & CA 2177858 A & ZA 9604518 A & NZ 286716 A & KR 97001349 A & MX 9602122 A1 & US 5886014 A & HU 9601492 A2 & JP 2000-1487 A & CN 1157288 A & IL 118474 A	1-3, 7-9
Y	Hisashi HOSOYA, "Tonyobyosei Kakumakusho" Atarashii Ganka, 1996, 13(6), pages 845 to 851, full text	1-3, 7-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 January, 2005 (07.01.05)

Date of mailing of the international search report  
25 January, 2005 (25.01.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/016063

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kazuko KAMEYAMA, "Tonyobyō Gappeishō to shiteno Ganbyōhen", Rinshō to Yakubutsu Chiryo, 2002, 21(11), pages 1089 to 1092, particularly, page 1090, right column to page 1091, left column	1-3, 7-9
Y	Yasuichiro CHIKAMA, "Sen'ensei Kakumaku Johi Kasson, Ganka", 2001, 43, pages 1625 to 1631, full text	1-3, 7-9
Y	JP 11-130675 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 May, 1999 (18.05.99), Full text & EP 909558 A2 & CA 2246224 A & CN 1215591 A & KR 99023971 A	1-3, 7-9
Y	JP 3-72227 B2 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 18 November, 1991 (18.11.91), Full text & JP 63-57588 A & US 5447946 A	1-3, 7-9
Y	JP 8-231549 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 10 September, 1996 (10.09.96), Full text & EP 719556 A2	1-3, 7-9

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/O16063

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-6

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 4 to 6 pertain to methods for treatment of the human body by therapy. (Article 17(2)(a)(i) of the PCT, Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/427, A61P27/02, 24/04 // C07D417/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAlplus (STN), REGISTRY (STN),  
WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-295970 A (三共株式会社) 1997.11.18, 請求の範囲, 実施例, 試験例, 【0001】, 【0369】, & EP 745600 A1 & CZ 9601567 A3 & NO 9602239 A & CA 2177858 A & ZA 9604518 A & NZ 286716 A & KR 97001349 A & MX 9602122 A1 & US 5886014 A & HU 9601492 A2 & JP 2000-1487 A & CN 1157288 A & IL 118474 A	1-3, 7-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.01.2005

国際調査報告の発送日

25.1.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	細谷 比左志, 糖尿病性角膜症, あたらしい眼科, 1996, 13(6), pp. 845-851, 全文参照	1-3, 7-9
Y	亀山 和子, 糖尿病合併症としての眼病変, 臨床と薬物治療, 2002, 21(11), pp. 1089-1092, 特に1090頁右欄-1091頁左欄	1-3, 7-9
Y	近間 泰一郎, 遷延性角膜上皮欠損, 眼科, 2001, 43, pp. 1625-1631, 全文参照	1-3, 7-9
Y	JP 11-130675 A(参天製薬株式会社) 1999. 05. 18, 全文参照, & EP 909558 A2 & CA 2246224 A & CN 1215591 A & KR 99023971 A	1-3, 7-9
Y	JP 3-72227 B2(株式会社 三和化学研究所) 1991. 11. 18, 全文参照, & JP 63-57588 A & US 5447946 A	1-3, 7-9
Y	JP 8-231549 A(株式会社三和化学研究所) 1996. 09. 10, 全文参照, & EP 719556 A2	1-3, 7-9

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4-6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 4-6に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。  
(PCT 17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。